

## 難治呼吸器感染症における静注用免疫 globulin 製剤の有用性について

—病巣への移行性の検討—

岡野昌彦・佐藤篤彦

浜松医科大学第二内科\*

(昭和 63 年 9 月 10 日受付)

静注用免疫グロブリン (ガンマベニン G-V) の呼吸器感染症における有用性と感染病巣への移行性について検討した。対象は、肺炎 4 例 (糖尿病 3 例, 悪性リンパ腫 1 例) と慢性気道感染症 8 例 (びまん性汎細気管支炎 (DPB) 5 例, 気管支拡張症 3 例) で、臨床効果は、下熱が 6 例 (67%), 咳嗽・喀痰量の減少が 4 例 (57%) に、白血球数の減少が 3 例 (60%), 血沈ならびに CRP の改善が 7 例 (58%) に認められた。細菌学的には、グラム陰性桿菌 10 例が検出され、5 例が消失した。総合的臨床効果は、12 例中 7 例 (58%) が有効であった。G-V 投与後の血清免疫グロブリンは IgG が有意に増加した。G-V 5g 投与終了 30 分後の血清、喀痰、肺胞洗浄液 (BALF) における G-V 濃度はそれぞれ平均 115, 0.075, 0.28 mg/dl であり、血清濃度と喀痰、BALF 濃度は負の相関関係であった。また、アルブミンや IgG で G-V 濃度を補正すると、BALF は血清の 2~10 倍であり、肺炎、気管支拡張症の症例において、G-V の感染病巣への移行性が良好であった。難治呼吸器感染症において、G-V を抗生物質と併用することは有用な治療法の 1 つであり、臨床効果をもたらす一因として、G-V の病巣部への良好な移行性によるものと推定された。

**Key words:** 静注用免疫 globulin 製剤, 難治呼吸器感染症, 肺内移行濃度, 肺局所感染防御能

静注用免疫グロブリン製剤 (IVIg) が、臨床に導入されてから<sup>1)</sup>, 20 年近く経過し、その適応範囲は拡大されてきている<sup>2)</sup>。原発性免疫不全症における置換療法の意義は<sup>3)</sup>, 確立されてきたが、各種の重症難治性感染症における補助療法としての IVIg の使用法ならびに生体内での作用機序は明確でなく、その有効性について再評価すべき時期と考えられる<sup>4)</sup>。

著者らは、呼吸器感染症における病態ならびに治療について、生体防御機構を中心に検討してきたが<sup>5-7)</sup>, 今回、肺局所の感染防御機構に異常を有する種々の呼吸器感染症にベプシン処理製剤 (ガンマベニン: G-V) を抗生物質に併用し、臨床効果の検討とともに、炎症部位である肺局所での液性免疫の動態と G-V の移行性について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

## 1) 対象

基礎疾患に合併した肺炎 4 例 (糖尿病 3 例, 悪性リンパ腫 1 例) と慢性気道感染症 8 例 (びまん性汎細気管支炎 (Diffuse Panbronchiolitis: DPB) 5 例, 気管支拡張症 3 例) の計 12 例について検討した。平均年齢は 51 歳, 性別は、男性 7 例, 女性 5 例であった。

## 2) 抗生物質と G-V 投与方法

感受性を有すると考えられる抗生物質を投与後、3 日目でも臨床症状の改善が軽微か、あるいは悪化傾向を示した症例に対し、抗生物質を変更せず、G-V を 1 日目 5g, 2 日目と 3 日目に 2.5g を投与した。使用された抗生物質は、全例第三世代セフェムとアミノグリコシドの併用であった。

## 3) 臨床効果判定基準

解熱、喀痰量の減少 (1/2 以下)、白血球・血沈・CRP の低下、細菌学的効果について検討し、有効例は、投与終了後 2 日目までに主要症状が消失するか、改善し、検査値に悪化の認められないものとし、それ以外の症例は無効とした。

## 4) 血清と喀痰・気管支肺胞洗浄液中の各種免疫グロブリン値と G-V 濃度測定

① 検体: G-V 投与前と投与終了 30 分後の血清、喀痰を準備した。気管支肺胞洗浄液 (broncho-alveolar lavage fluid BALF) は、主病巣領域において生理食塩水 50 ml を注入し、15~25 ml を回収した。喀痰は 1g あたり 4 ml の生理食塩水にホモジナイズし、4°C, 3,000 rpm 10 分の処理をして、その上清を測定に用いた。

\* 浜松市半田町 3600

② G-V 濃度は、抗テタヌストキソイド抗体量を酵素抗体法で測定し、standard で得た検量線から G-V 相当量に換算して求めた。具体的には、精製したテタヌストキソイド(千葉血清研究所: CH-B 906908)を 10 mg/ml の濃度に調整し、96 穴 ELISA 用ソフトプレートに 100  $\mu$ l ずつ分注後、37°C、1 時間放置して Coating 後、リン酸緩衝液 (PBS) にて 2 回洗浄後、1% ウシ血清アルブミン加 PBS を加えて、非特異反応をブロック後、0.05% Tween PBS にて 2 回洗浄し、各検体の 2 倍稀釈系列を各々 100  $\mu$ l 注入し、4°C、1 時間反応させた。洗浄後、HRP 標識ヒツジ抗ヒト IgG (500 倍稀釈) [Cappel] 100  $\mu$ l を注入し、室温にて 45 分間反応させ、洗浄後、基質溶液 (orthophenylene diamine) [関東化学: 32116] を 100  $\mu$ l 注入し、37°C、30 分間反応後、2.5 M 硫酸 50  $\mu$ l にて反応を停止後、492 nm で吸光度を測定した。検量線は、使用した G-V と同一ロットのもので作製した。

II. 結果

1) 臨床効果

37.5°C 以上の発熱は 4 例に、37° ~ 37'5' の微熱は 5 例に認められ、G-V 投与後は 6 例が平熱化し、残る 3 例のうち 2 例も 38°C 台より 37°C 台へ下熱した (Fig. 1)。喀痰量は、1 日 10 ml 以上の 7 例のうち 4 例で投与前より明らかに減少した (Fig. 1)。検査値では、白血球数が 9,000/mm<sup>3</sup> 以上の 5 例のうち 3 例が正常に復した (Fig. 2)。血沈と CRP は、7 例が改善し、5 例は不変であった (Fig. 2)。細菌学的には、12 検体中 10 検体でグラム陰性桿菌が検出され、菌消失は 5 例に、減少は 2 例に認められた (Table 1)。総合的臨床効果は、有効 7 例 (58%)、無効 5 例であった。

2) 血清免疫グロブリンの変化

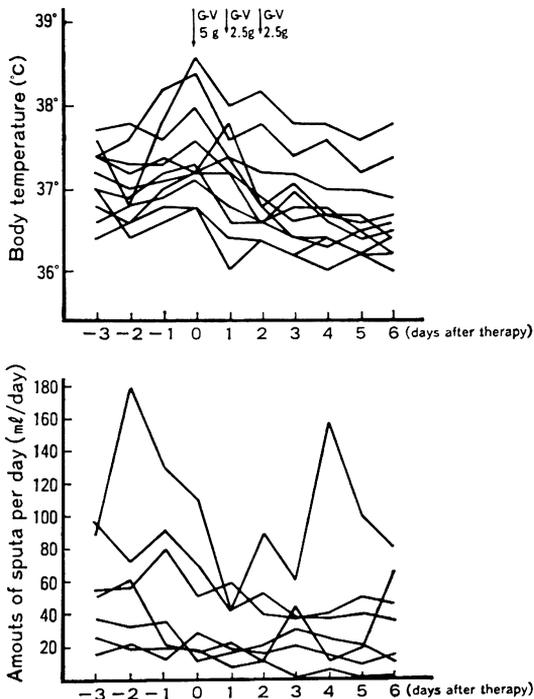


Fig. 1. Clinical effects of supportive gamma-globulin therapy

Fig. 3 に、G-V 投与前後における血清免疫グロブリンの変化を示す。投与前に IgG, IgA, IgM の低下していた症例はなく、G-V 投与前後において、IgG は  $1,364 \pm 246 \rightarrow 1,676 \pm 241$  mg/dl へ、IgA は  $293 \pm 118 \rightarrow 345 \pm 128$  mg/dl へ、IgM は  $124 \pm 49 \rightarrow 145 \pm 55$  mg/dl へ増加した。

3) BALF 中免疫グロブリン濃度

G-V 投与後の BALF 中各種免疫グロブリン濃度をア

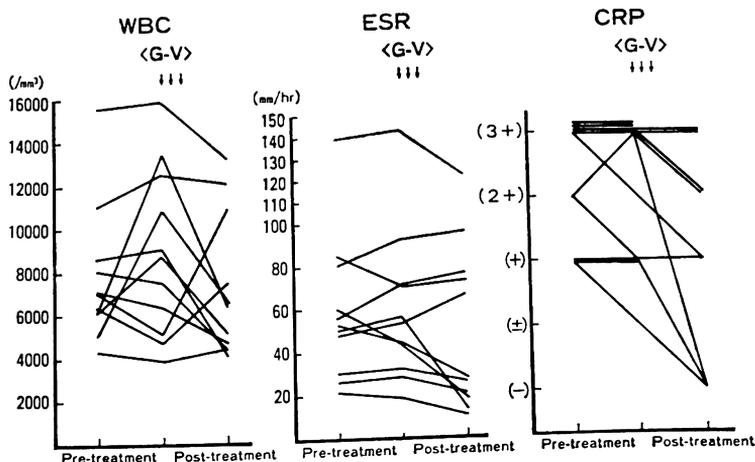


Fig. 2. Changes in laboratory findings after Gamma-Venin administration

Table 1. Bacteriocidal effects of supportive gammaglobulin therapy

Organism	Antibiotics only	After combination G-V and antibiotics				Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	persisted	replaced	
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	0	3	0	0 %
<i>H. influenzae</i>	3	2	0	0	1	100 %
<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1	0	0	66.7%
<i>E. coli</i>	1	0	1	0	0	100 %
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0	0	1	0	0 %
<i>C. albicans</i>	1	0	0	1	0	0 %
Total	12	4	2	5	1	50 %

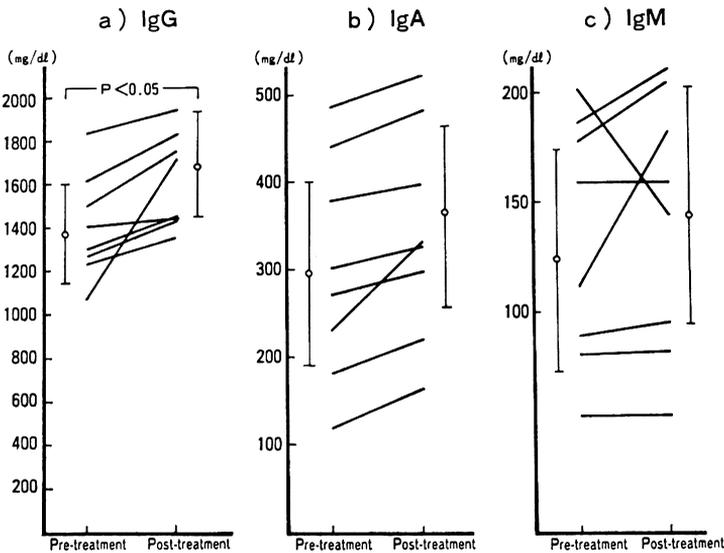


Fig. 3. Change in each immunoglobulin level after Gamma-Venin administration

ルミンで補正した値は、IgG/Alb が 0.12~1.33 に、IgA/Alb は 0.04~2.5 に、IgM/Alb は、3例のみ検出され、0.03~0.07 に分布していた (Fig. 4)。

#### 4) 血清, 喀痰, BALF 中 G-V 濃度

G-V 5g 投与終了 30 分後の血清, 喀痰, BALF 中の G-V 濃度を Fig. 5 に示す。それぞれの平均値は、血清で 115 (1.5~290) mg/dl, 喀痰で 0.075 (0.01~0.23) mg/dl, BALF では 0.28 (0.07~0.68) mg/dl であった。同一症例の血清と喀痰, BALF における G-V 濃度を比較すると、血清濃度が高い症例では、喀痰・BALF 中濃度が低く、逆に血清濃度が低い症例では、喀痰・BALF 中濃度が高くなる傾向が認められた。

#### 5) 疾患別 BALF 中 G-V 濃度

血清ならびに BALF 中 G-V 濃度をアルブミンと IgG にて補正し、疾患別に検討してみると、G-V/Alb 比

では、DPB の 2 例のみが BALF より血清での比が高く、肺炎と気管支拡張症では、BALF が血清の 2~10 倍の比を示した (Fig. 6)。G-V/IgG 比においても、DPB と肺炎の各 1 例を除く 6 例で BALF 中 G-V 濃度が血清の 2~10 倍の比であった (Fig. 6)。

### III. 考 案

呼吸器感染症の難治化要因の 1 つは、生体の感染防御機能の障害である。DPB における気管支伴リンパ組織の過形成による気道閉塞<sup>8)</sup>などの解剖学的障害や糖尿病における食細胞の障害などが、治療の遷延化を引き起こすと推測されている。さらに、炎症部位の肺局所における、免疫グロブリンは、通常増加しているが、炎症による消耗も強く<sup>9)</sup>、そのような病態での IVIg の投与は意義ある治療法と考えられる。IVIg 製剤の中で G-V は、F (ab')<sub>2</sub> の形に処理されており、分子量が IgG 以

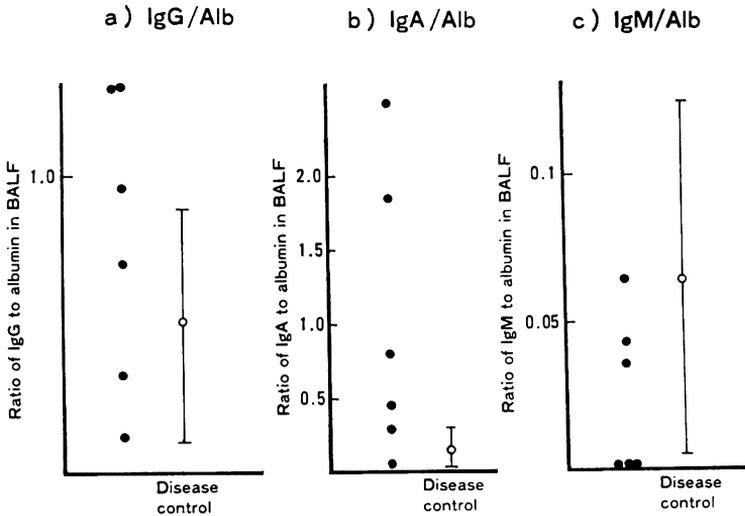


Fig. 4. Ratio of immunoglobulin to albumin in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) after Gamma-Venin administration

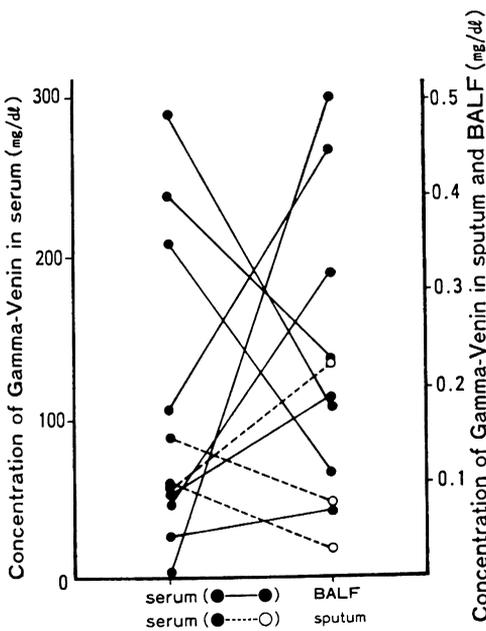


Fig. 5. Concentration of Gamma-Venin in serum, sputum and bronchoalveolar lavage fluid

下の低分子化物が、86% を占めているため<sup>9)</sup>各種臓器に移行し易いことが報告されている。しかし、疾病時における肺への移行性の報告は少なく、移行濃度については抗体価測定での半定量法が主体である<sup>10,11)</sup>。今回、著者らは、IVIg 製剤の呼吸器感染に果たす役割を明確にする第一段階として、疾病時における G-V の移行性を検討した。

本研究では、G-V 投与後 30 分における各濃度は、血清で 1.5~29 mg/dl、喀痰で 0.01~0.23 mg/dl、BALF で 0.07~0.68 mg/dl と幅広く分布し、一定の値を示さなかったが、症例毎の濃度を比較すると、血清における G-V の濃度と肺における濃度は、逆相関しており、肺内への移行が良い症例では、血清での G-V 濃度は低下していた。河村<sup>11)</sup>らによる肺に異常を認めない成人での G-V 移行の検討によると、血清では投与終了 50 分で最高濃度になり、肺組織への移行は、2 時間後が最高値になると述べている。疾病時には、肺局所での浸出機転が働くために、静注した G-V 製剤の肺移行性も促進すると推察される。

各 G-V 濃度をアルブミン値で補正した値で各疾患毎の移行濃度をみると、肺炎と気管支拡張症では、肺での濃度が血清の 2~10 倍に増加しており、IgG での補正値もほぼ同結果であった。したがって、炎症部位である肺胞気道系に G-V が良好に移行していることが確認された。重野<sup>12)</sup>らは、G-V 投与後の喀痰内 IgG の変化と抗体感作細菌の有無を慢性気道感染症にて検討し、投与後 3~5 時間目に最高値になること、ならびに抗体感作細菌陰性症例が陽性化することを報告しており、今回検討した BALF での G-V 濃度は、十分に細菌に対する効果をもたらすことが示唆される。

一方、DPB においては、G-V の血清濃度が高く、BALF 濃度は低値であった。その理由の 1 つは、DPB の病巣部における肺循環障害<sup>13)</sup>が影響していると考えられ、血中から肺への移行が遅延しているものと思われる。時間の経過に従い、肺内の G-V 濃度が上昇するこ

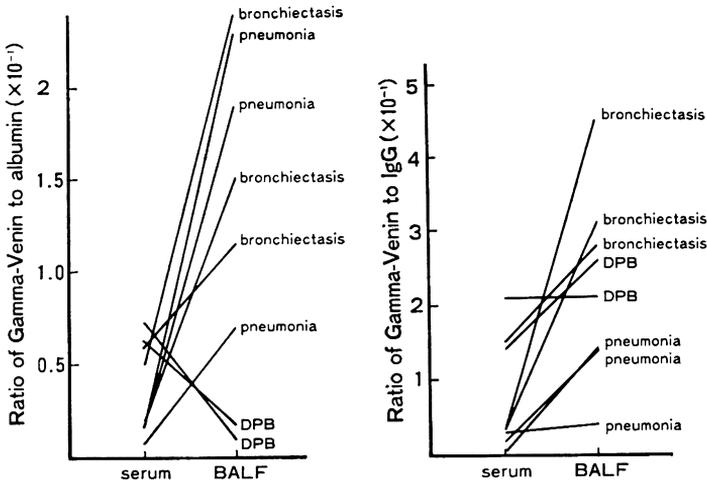


Fig. 6. Ratio of Gamma-Venin to albumin and to IgG in serum and bronchoalveolar lavage fluid in the patients with chronic respiratory tract infection

とも推測されるが、今後投与方法と投与量の検討を要する課題である。

IVIg 製剤の感染症に対する臨床効果の評価はいまだ一定の基準はなく、報告によりまちまちである<sup>14,15</sup>。今回の検討では、解熱効果が 88%、喀痰の減少が 42% に認められた。IVIg 製剤の発熱に対する効果は、正岡<sup>16</sup>によりその有用性が明確にされ、その機序も炎症の改善のみならず、食細胞のインターロイキン 1 産生による発熱を抑制すること<sup>17</sup> も明らかにされてきた。血沈や CRP などの臨床検査値における改善率は 50~60% であり、細菌学的効果も約 50% であった。G-V の細菌に対する抗体活性保有は、antisreptolysin O (ASO) や antistreptokinase (ASK)<sup>19</sup> ならびに緑膿菌内毒素蛋白に対しては充分含まれており、難治性呼吸器感染症の主たる起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して有効であることが<sup>20</sup>実験感染でも示されている。G-V は Fc を欠くため、オプソニン活性の低下が指摘されたが<sup>21</sup>、alternative pathway を介した補体の活性化<sup>22</sup>や、F (ab)<sub>2</sub> 免疫複合体の補体存在下での貪食細胞に及ぼす食菌・殺菌作用が IgG 免疫複合体より強いことも報告されており<sup>23</sup>、感染症における G-V の有用性は、他の IVIg 製剤と同等と思われる。なお、DPB などの慢性呼吸器感染症に対して IVIg 製剤の長期投与の有効性も報告されているが、その機序は明らかでなく、抗体産生への negative feedback 現象なども認められ<sup>24</sup>、感染症に対する IVIg の長期投与は慎重な検討が必要と思われる。

以上、G-V の呼吸器感染症における補助療法は有用であり、その効果をもたらす一因として病巣部への高い移行性が推定された。

#### 文 献

- SCHULTZE VON H E, SCHWICK G: Uber neue Moglichkeiten intravenoser Gammaglobulin Application. Dtsch Med Wochenschr., 87: 1643~1650, 1962
- IMBACH P, et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1: 1228~1231, 1981
- 松本修三, 橋本文久, 崎山幸雄: 免疫グロブリン置換療法の効果と副作用。日本臨床免疫学会会誌, 5: 331~340, 1982
- 鈴木秀郎: シンポジウム・ガンマグロブリンの臨床の評価。Chemotherapy 33: 350~351, 1985
- 佐藤篤彦, 本田和徳, 岡野昌彦: 感染症の治療, 難治例の対策。現代医療, 17: 1713~1719, 1985
- OKANO A, HONDA K, SATO A: Evaluation of the systemic and local host defence mechanism in respiratory infections. Recent Advances in Chemotherapy. University of Tokyo Press. 2042~2043, 1985
- 佐藤篤彦, 岡野昌彦: 難治性呼吸器感染症・糖尿病。日本臨床, 477~481, 1987
- 吉田明彦: 呼吸器疾患における気道分泌中の各種免疫グロブリンの比較検討。気食会報, 27: 407~419, 1976
- ROMER J, MORGENTHALER J J, SHERZ R, SKVARIL F: Characterization of Various Immunglobulin Preparations for Intravenous Application. Vox Sang. 42, 62~73, 1982
- VOJERTHUN R, SEDLACEK H H, RONNEBERGER H: Geweberteilung von nativem and enzymbehandeltem Human-Immunglobulin. Dtsch. Med. Wschr., 102: 684~686, 1977
- 河村一太, 早田義博: 静注用ヒト免疫グロブリン

- 製剤の臓器移行性の検討。日臨免会誌, 5: 215~219, 1982
- 12) 重野芳輝: 難治性気道感染症に対するガンマグロブリン補助療法。感染症誌, 57: 622~675, 1983
- 13) 谷本晋一: 慢性気道感染症の難治性, 発症のメカニズムと難治化。日本臨床, 45: 541~547, 1987
- 14) 松本慶蔵, 他 (58 関連施設): 重症感染症に対する pH4 処理ヒト免疫グロブリン製剤 IG-100 と抗生剤との併用効果。感染症誌, 58: 1001~1024, 1984
- 15) 正岡 徹, 他 (13 関連施設): 造血器疾患に伴発した重症感染症に対する G·V 523 と抗生剤療法の検討—Cross over 法による比較試験—。感染症誌, 59: 1041~1055, 1985
- 16) 正岡 徹: 重症・難治性感染症に対する免疫グロブリン療法—特にその効果判定について—。Prog. Med. 3: 2071~2076, 1983
- 17) 岩田正之, 下里隆一, 螺良英郎: 免疫グロブリン製剤のインターロイキン I 産生抑制による下熱作用。抗生物質から化学療法の領域, 2: 905~911, 1986
- 18) 井上博雄, 小森清和, 辻 公美: 市販静注用免疫グロブリン製剤の抗体活性。現代の診療, 22: 409~412, 1980
- 19) 山下直哉, 城崎慶治, 岩崎由紀夫, 岩田 敏, 砂川慶介: 市販静注用ガンマグロブリン製剤の緑

- 膿菌内毒素蛋白部分 (OEP), Protease, elastase 羊赤血球凝集素価。感染症誌, 55: 637~641, 1981
- 20) 市橋保雄, 他 9 名: 実験的大腸菌, 緑膿菌感染症に対する静注用免疫グロブリンの効果—抗生物質との併用実験を中心として—小児科臨床, 33: 483~489, 1980
- 21) SPIEGELBERG H L, GOTZE O: Conversion of C<sub>3</sub> proactivator and activation of the alternative pathway of complement activation by different classes and subclasses of human immunoglobulins, Fed. Proc., 31: 655, 1972
- 22) 赤垣洋二, 稻井真弥: ヒト IgG 抗体の F(ab')<sub>2</sub> を含む抗原抗体複合体による補体 alternative pathway の活性化について。医学のあゆみ, 124: 19~20, 1983
- 23) 岡田秀親: 基礎よりみた免疫グロブリン療法についての考察。第 35 回日本化学療法学会サテライトシンポジウム, 1987
- 24) TSUBAKIO T, et al.: Alteration of Tcell subsets and immunoglobulin synthesis *in vitro* during high dose r-globulin therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin. Exp. Immunol. 53: 697~702, 1983

## A STUDY OF SUPPORTIVE GAMMA-GLOBULIN THERAPY IN REFRACTORY RESPIRATORY INFECTIONS (PENETRATION OF GAMMA-GLOBULIN INTO THE INFLAMED LUNG)

AKIHIKO OKANO and ATSUSHIKO SATO

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hamamatsu University, Handa-cho 3600, Hamamatsu, Japan

The efficacy of gamma-globulin preparation given as supportive therapy was examined in 4 patients with refractory pneumonia and 8 with chronic respiratory infection.

1. Clinically, body temperature fell to normal in 6 patients (67%), cough and sputum decreased in 4 patients (57%), leukocytosis improved in 3 patients (60%) and the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein fell to within normal level in 7 patients (58%). Bacteriologically, 11 strains were clinically isolated and 5 of these were eradicated. The overall efficacy rate was 58%.

2. The level of serum IgG rose significantly ( $P < 0.05$ ) after gamma-globulin administration.

3. The mean concentration of Gamma-Venin in serum, sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was 115, 0.075 and 0.28 mg/dl and the correlation of the concentration in serum and in BALF was inverted.

4. The ratio of Gamma-Venin to albumin and IgG in BALF was 2 to 10 times more than in serum and the patients with pneumonia and bronchiectasis showed good penetration of Gamma-Venin into the inflamed lung.

On the basis of the above results, we conclude that Gamma-Venin supportive therapy in refractory respiratory infections is effective due to good penetration into the inflammatory lung.